

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

FRANKE HR, VERMES I

*Induction hormonale et non hormonale in vitro de l'apoptose des
cellules du carcinome mammaire humain*

*Journal für Menopause 2002; 9 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Schweiz), 8-10*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



INDUCTION HORMONALE ET NON HORMONALE IN VITRO DE L'APOPTOSE DES CELLULES DU CARCINOME MAMMAIRE HUMAIN

INTRODUCTION

Les cellules tumorales se distinguent essentiellement des cellules normales par l'absence de régulation de la croissance cellulaire. Au cours des différentes étapes du cycle cellulaire, ces différences sont particulièrement prononcées au niveau de la durée de la phase G_1 (phase de croissance). Les durées de la phase S (synthèse de l'ADN), de la phase G_2 (deuxième phase de croissance) ainsi que de la phase M (mitose) sont relativement constantes. Le cycle cellulaire normal s'étale sur 12 à 24 h tandis que la cellule peut rester en phase G_0 (phase de repos) pendant des jours, des mois ou même des années. Des études *in vitro* ont montré que les cellules qui se situent dans cette phase de quiescence G_0 peuvent être stimulées pour passer au stade précoce de la phase G_1 sous l'action des œstrogènes. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation de l'expression de la cycline D1 qui, à son tour, active d'autres kinases dépendantes des cyclines (Figure 1). C'est au niveau du site dit de restriction (checkpoint) que se décide le passage ou non de la cellule en phase S. L'incubation prolongée des cellules en présence de différentes substances proches des hormones peut inhiber l'expression de la cycline D1 et bloquer ainsi la progression du cycle cellulaire pour aboutir à une apoptose.

D'un autre côté, des études *in vivo* ont montré que les œstrogènes administrés de façon isolée favorisent une hyperplasie tissulaire, c'est-à-dire une prolifération cellulaire tandis que les progestatifs induisent une apoptose et favorisent ainsi la mort cellulaire programmée. Le tamoxifène inhibe la croissance cellulaire et stimule l'apoptose et il est utilisé dans le traitement des carcinomes mammaires hormono-dépendants [1, 2]. L'équilibre entre l'apoptose et la prolifération cellu-

laire conditionne donc le taux de croissance tumorale et toute modification de l'un de ces facteurs peut être un élément clé dans l'inhibition de la prolifération anarchique des tumeurs malignes.

MATERIEL ET METHODES

Des cellules mammaires cancéreuses humaines (cellules MCF-7 ER+ et les cellules MDA MB 231 ER-) ont été incubées en présence d'œstradiol (E2), de dihydrodydrogesterone (DHD), le principal métabolite de la dydrogesterone, de tamoxifène (Tam) et de cyclophosphamide (Cyclo) à une concentration de 10^{-6} M pendant 4, 24, 48 et 144 heures.

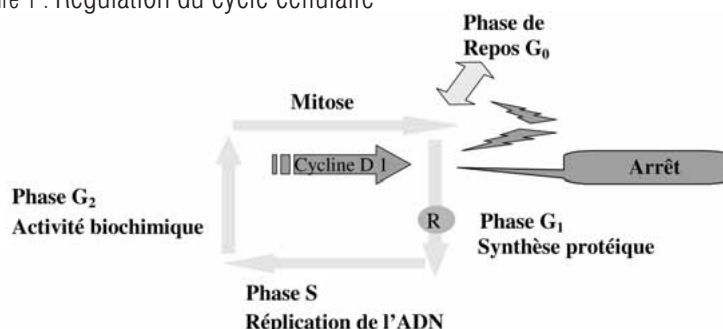
L'apoptose a été étudiée en double exemplaire à l'aide du dosage de la fragmentation de l'ADN [3]. L'activation des endonucléases entraîne une fragmentation de l'ADN. Ces fragments d'ADN à double brin sont marqués à l'iodure de propidium pour faire l'objet d'un dosage quantitatif par fluorescence. Une diminution de la fluorescence apparaît à la suite de l'extrusion des fragments d'ADN hors du noyau cellulaire. La prolifération a également été étudiée en double exemplaire en mesurant l'expression de la cycline D1 à l'aide d'une technique quantitative RT-PCR. La cycline D1 est un marqueur de la prolifération cellulaire. Elle

contrôle la progression du cycle cellulaire par le biais de l'activation de kinases dépendantes des cyclines. Dans l'espèce humaine, une surexpression de la cycline D1 est retrouvée dans plus de 50 % des cellules mammaires cancéreuses [4].

RESULTATS

Dans les cellules mammaires cancéreuses ER+, le taux de prolifération par rapport aux cellules témoins a atteint sa valeur maximale au bout de 48 heures d'incubation en présence de l'association E2+DHD+Tam tandis que la prolifération minimale a été observée au bout de 144 heures d'incubation en présence de Tam. Dans les cellules mammaires cancéreuses ER-, le taux maximal de prolifération a été observé au bout de 144 heures d'incubation en présence de E2+DHD+Tam et la prolifération minimale a été observée au terme de 24 heures d'incubation en présence de E2+DHD. Le quotient d'apoptose (apoptose/prolifération) dans les cellulaires mammaires cancéreuses ER+ a atteint sa valeur maximale au bout de 48 heures d'incubation en présence de Cyclo tandis que la valeur minimale est apparue au bout de 24 heures d'incubation en présence de E2+DHD. Dans les cellules mammaires cancéreuses ER-, la valeur maximale de ce quotient a été observée au bout de 48 heures

Figure 1 : Régulation du cycle cellulaire



d'incubation en présence de Cyclo tandis que la valeur minimale a été observée au terme de 48 heures d'incubation en présence de Tam et de E2+DHD+Tam et au bout de 144 heures d'incubation en présence de ED+DHD.

La Figure 2 montre les valeurs du quotient apoptose/prolifération par rapport aux cellules témoins. La ligne pointillée correspond à un quotient = 1. Un quotient > 1 est en faveur d'une régression tumorale. Tant chez les cellules cancéreuses ER+ que ER-, cette régression tumorale a été maximale au terme de 144 heures d'incubation en présence de Tam. Dans les cellules mammaires cancéreuses ER+, le taux de régression tumorale au bout de 144 heures d'incubation a été comparable lors de l'exposition au Cyclo, à l'association E2+DHD et à l'association ED+DHD+Tam.

La Figure 3 montre les valeurs du quotient apoptose/prolifération en présence de E2+DHD et de Tam dans les cellules MCF-7 ER+ au bout de 21 jours d'incubation. L'induction de l'apoptose par l'association E2+DHD a persisté jusqu'à cette date et le Tam est resté le plus puissant inducteur de l'apoptose.

CONCLUSION

L'équilibre entre la prolifération et l'apoptose cellulaire est un facteur décisif dans l'apparition d'une progression ou d'une régression tumorale. De façon prévisible, le tamoxifène a permis d'obtenir le taux maximal de régression tumorale dans les cellules cancéreuses ER+ et ER-. Le taux de régression tumorale a été comparable sous les associations E2+DHD et E2+DHD+Tam. On sait que l'administration de Tam entraîne des bouffées de chaleur importantes chez 40 % des patientes. Les résultats de cette étude in vitro permettent d'éta-

blir un parallèle avec les données épidémiologiques qui ont montré que le risque de récurrence cancéreuse est faible chez les femmes qui ont présenté un carcinome mammaire ER+ qui reçoivent un traitement hormonal substitutif en raison de troubles climactériques [5]. Nous estimons qu'au cours du traitement d'un carcinome mammaire ER+ par le tamoxifène, l'association E2+DHD peut être administrée dès le début de ce traitement afin d'éviter les effets indésirables du tamoxifène sans compromettre son efficacité.

Références

1. Chang KJ, Lee TT, Linares-Cruz G, Fournier S, de Lignieres B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63: 785-91.
2. Mandlekar S, Kong AN. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis* 2001; 6: 469-77.
3. Vermes I, Haanen C, Reutelingsperger C. Flow cytometry of apoptotic cell death. *J Imm Methods* 2000; 243: 167-90.
4. Yu Q, Geng Y, Sicinski. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature* 2001; 411: 1017-21.
5. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754-62.

Figure 2 : Quotient apoptose/prolifération par rapport aux témoins au bout de 144 heures d'incubation

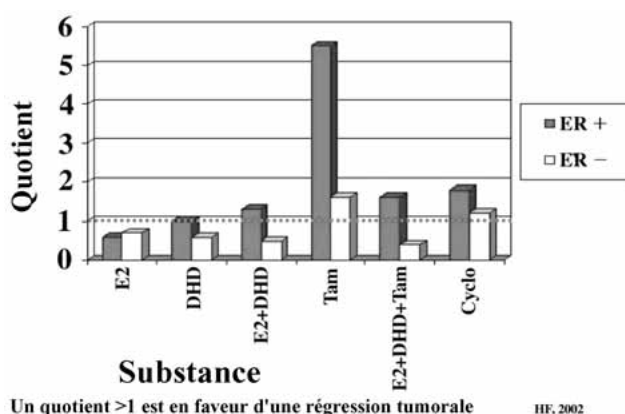
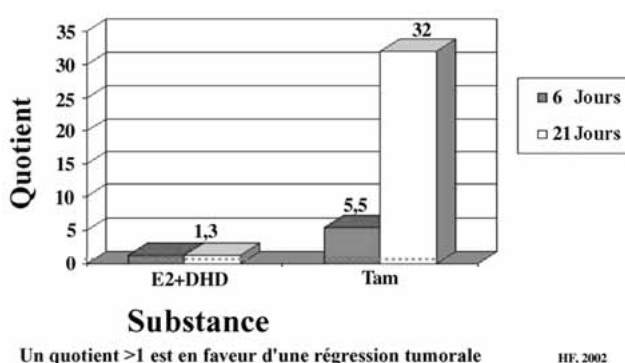


Figure 3 : Quotient apoptose/prolifération par rapport aux témoins dans les cellules MCF-7



INDUCTION
HORMONALE
ET NON HORMO-
NALE IN VITRO
DE L'APOPTOSE

Henk R. Franke, MD, PhD

Né le 19 novembre 1952 à Amsterdam ; études de médecine à l'Université libre d'Amsterdam achevées en 1978. Spécialisation en gynécologie et acquisition du grade de Docteur en médecine à l'Université libre d'Amsterdam après la défense d'une thèse intitulée „Les maladies trophoblastiques gravidiques aux Pays-Bas“. Exerce la gynécologie à Enschede depuis 1982. Le Dr Franke s'intéresse particulièrement à l'endoscopie, la stérilité et le traitement hormonal substitutif. Son activité scientifique porte sur le traitement hormonal substitutif et le carcinome mammaire.

Adresser la correspondance à :

Dr. Henk Franke
Department of Ob/Gyn
Medisch Spectrum Twente Hospital Group
Enschede, Pays-Bas
E-Mail : hfranke@xs4all.nl



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung